Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Baur)

Alkohol und Schlangengift

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Krug
Medizinalpraktikant aus Hanau.

— Marburg 1935 —
Buchdruckerei A. Zetl. Marburg-L.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 1. 7. 1935

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. med. Otto Geßner.
Korreferent: Prof. Dr. med. Max Baur.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung.	5—6
II. Experimenteller Teil.	6—22
1. Versuche mit Kreuzottergift und Alkohol an Warmblütern.	7—13
a) Versuche an Mäusen.	
b) Versuche an Meerschweinchen.	
2. Versuche mit Kreuzottergift und Alkohol am überlebenden Meerschweinchenmagen.	13—16
3. Versuche mit Saponinen (Saponariasaponin, Digitonin) und Alkohol an Cellophanmembranen, an der überlebenden Froschhaut und am überlebenden Meerschweinchenmagen.	16—22
III. Besprechung der Versuchsergebnisse.	22—23
IV. Zusammenfassung.	24—25

I. Einleitung.

Bei vielen Völkern steht der Alkohol als Heilmittel nach Schlangenbiß in hohem Ansehen. Auch in Deutschland hat sich im Volke die Vorstellung erhalten, daß nach Kreuzotterbiß die Einnahme alkoholischer Getränke die Vergiftung günstig zu beeinflussen vermöchte; vielfach wird dabei betont, daß der Alkohol in konzentrierter Form und in solchen Gaben genommen werden muß, daß es zur völligen Betrunkenheit kommt. Da der Alkohol in letalen Dosen letzten Endes durch Atemlähmung zum Tod führt, und da auch der Tod nach Schlangenbiß durch primären Atemstillstand zustande kommt, müssen große Mengen von Alkohol nach Schlangenbiß vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus als schädlich angesehen werden, und man müßte in solchen Fällen sagen können, daß die Vergiftung trotz und nicht wegen der Behandlung mit Alkohol glücklich ausgegangen wäre. Dagegen wäre es durchaus denkbar, daß der Alkohol in kleinen oder mittleren Gaben auf irgendeinem noch nicht erforschten Wege bei Schlangenbiß eine günstige Wirkung haben würde.

In der Literatur finden sich über die Wirkung des Alkohols in der Therapie des Schlangenbisses sehr widersprechende Angaben. Clemm[1]) berichtet von geradezu phantastischen Heilwirkungen bei Schlangenbiß durch konzentrierte Alkoholgaben. Clemm geht so weit, Alkohol als das wirksamste Gegengift bei Schlangenbiß zu bezeichnen. Aron, Mitchell und Reichert[2]) dagegen sprechen dem Alkohol auf Grund völlig negativ verlaufener Tierversuche jegliche Heilwirkung ab.

Auch neuere Berichte über den Wert der Alkoholverabreichung bei Schlangenbiß widersprechen sich sehr. So schreibt Fock[3]): „Jeglicher Alkoholgenuß ist schädlich.“ Dagegen empfiehlt die neuste Ausgabe des Schweizerischen

Arzeneibuches[4]), daß bei Schlangenbiß unter anderem Alkohol bis zur Berauschung gegeben werden soll.

Da die Frage über den Wert des Alkohols bei der Behandlung von Schlangenbissen somit noch keineswegs entschieden ist, schien eine nochmalige experimentelle Nachprüfung, die ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Geßner durchführte, durchaus angebracht.

II. Experimenteller Teil.

Vorbemerkungen:

Das Kreuzottergift nahm ich frisch gefangenen großen Kreuzottern (Vipera berus) aus Sachsen, die zu je etwa 20 Stück auf einmal bezogen waren, in der Weise ab, daß ich die Tiere hinter dem Kopf faßte und in eine tarierte Schale beißen ließ, wobei durch kräftigen Druck auf die Masseterengegend beider Seiten das native Giftsekret möglichst vollständig in die vorgehaltene Schale entleert wurde. Nach Eintrocknen des Giftes im Exsikkator wurde gewogen und dann durch Auflösung in Ringer*) für Warmblüter (ohne $NaHCO_3$) oder für die Versuche in Abschnitt 2 in Tyrode**) für Warmblüter eine Stammlösung 1:1000 bezw. 1:500 angesetzt, und um bakterielle Zersetzungen nach Möglichkeit zu vermeiden, im Eisschrank aufbewahrt und im übrigen innerhalb weniger Tage verbraucht. Alle Konzentrationen bezogen sich demnach auf Kreuzotter-Trocken-

*) Ringerlösung für Warmblüter: NaCl 9,25; $CaCl_2$ 0,3; KCl 0,3; Aqua dest. ad 1000,0; —

**) Tyrode für Warmblüter: Lösung I: NaCl 8,0; KCl 0,2; $CaCl_2$ 0,2; $MgCl_2$ 0,1; Aqua dest. ad 800,0; Lösung II: NaH_2PO_4 0,1; $NaHCO_3$ 1,0; Aqua dest. ad 200,0.

Vor Gebrauch werden 4 Teile von Lösung I und 1 Teil von Lösung II zur fertigen Tyrodelösung zusammen gegeben.

gift. Die Alkohollösungen wurden gewichtsprozentig und zwar für die perorale Verabreichung in Leitungswasser, für die Dialyseversuche unter Abschnitt 2 und 3 in Ringer bezw. Tyrode angesetzt.

1. Versuche mit Kreuzottergift und Alkohol an Warmblütern.

Als Versuchstiere verwendete ich weiße Mäuse und Meerschweinchen. Alle Versuchstiere wurden zwecks Feststellung des wirklichen Körpergewichtes nach zwölfstündigem Hungern nüchtern gewogen. In den einzelnen Versuchsreihen legte ich Wert darauf, daß das Gewicht der Mäuse um nicht mehr als 2 g und das der Meerschweinchen um nicht mehr als 50 g höchstens voneinander abwich. Im allgemeinen wurde durch Auswahl der Tiere erreicht, daß die Gewichtsunterschiede sehr gering waren.

Zur Einspritzung des Kreuzottergiftes verwendete ich Spritzen mit so feiner Einteilung, daß eine wirklich genaue Dosierung gewährleistet war. Die Injektion wurde bei Mäusen und Meerschweinchen subkutan gesetzt, den Alkohol führte ich, um den Verhältnissen am Menschen möglichst nahe zu kommen, in relativ hohen Konzentrationen (bei den Mäusen 20%, bei den Meerschweinchen 30%) peroral mit einer auf die Rekordspritze aufgesetzten Schlundsonde aus Metall zu, und zwar geschah die Zufuhr des Alkohols erst nach der Einspritzung des Kreuzottergiftes. Nach der Zufuhr des Kreuzottergiftes und des Alkohols reichte ich den Tieren Futter, erstens um sie nicht länger hungern zu lassen, zweitens um aus dem Bestehen oder Fehlen der Freßlust der Tiere Schlüsse auf den Vergiftungszustand bezw. auf die Erholung der Tiere ziehen zu können.

a) Versuche an Mäusen.

Bevor ich mit den Hauptversuchen beginnen konnte, war es notwendig, zunächst die Dosis letalis minima des

Kreuzottergiftes für Mäuse zu ermitteln, sowie die geeignete Konzentration und Menge des zu verabreichenden Alkohols festzustellen.

1. Hauptversuch.

(Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Mäusen).

Vorversuche zur Bestimmung der Dosis letalis minima von Kreuzottergift an 10 Mäusen ergaben, daß die Dosis letalis minima des damals verwendeten Kreuzottergiftes 0,1 ccm 1:1000 für Mäuse von 18—19 g Gewicht betrug. Vorversuche mit Alkohol zeigten mir, daß eine Konzentration von 20 Gewichtsprozent am geeignetsten war und hiervon 0,15 bezw. 0,25 ccm pro Maus deutliche Alkoholwirkung, aber noch keine Lähmungserscheinungen hervorrief.

In den ersten Hauptversuch wurden 10 Mäuse eingestellt, von denen 5 je 0,1 ccm Kreuzotttergift (1:1000) subkutan und danach 0,15 bezw. 0,25 ccm 20% Alkohol per os erhielten, während die 5 anderen Tiere nur die gleiche Menge Kreuzottergift, aber keinen Alkohol bekamen und somit als Kontrollen zu den ersten 5 Tieren gelten konnten. Das Ergebnis dieses Versuches siehe Tabelle 1, Seite 9.

Aus dem ersten Hauptversuch ergibt sich somit, daß der Alkohol keine der mit der Dosis letalis minima von Kreuzottergift gespritzten Mäuse zu retten vermochte. Nicht einmal die Zeit bis zum Eintritt des Todes wurde verlängert. Alkohol war hierbei also völlig wirkungslos geblieben.

2. Hauptversuch.

(Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Mäusen).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde 20 Mäusen die eben tödliche Dosis von Kreuzottergift eingespritzt und dann 10 Tieren 0,25 ccm 20% Alkohol peroral verabreicht. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe war ebenso negativ wie

Tabelle 1

1. Hauptversuch. (Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an weißen Mäusen.)

Maus Nr.	Kreuzottergift 1‰ in ccm subkutan	Alkohol 20% in ccm peroral	Vergiftungsverlauf + = tot 0 = überlebend
1	0,1	0,15	+
2	0,1	0,25	+
3	0,1	0,25	+
4	0,1	0,25	+
5	0,1	0,25	+
6	0,1	Kein Alkohol (Kontrolle)	+
7	0,1	"	+
8	0,1	"	+
9	0,1	"	+
10	0,1	"	+

das des ersten Hauptversuches, weshalb auf die Wiedergabe der Protokolle verzichtet wird. Der Alkohol vermochte die Tiere nicht vor der tödlichen Wirkung des Schlangengiftes zu retten, obwohl es sich hierbei sicher um eine gerade eben tödliche Grenzdosis des Kreuzottergiftes handelte, und daher eine etwa vorhandene Heilwirkung des Alkohols sich umso eher hätte zeigen müssen.

3. Hauptversuch.

(Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Mäusen).

In einer weiteren Versuchsreihe ging ich mit der Menge des Kreuzottergiftes unter die Dosis letalis minima herunter. Ich spritzte 10 Mäusen je 0,5 ccm 1‰, eine Dosis, die nach Vorversuchen 66% der Dosis letalis minima betrug. Das Ergebnis dieses Versuches findet sich in Tabelle 2, Seite 10.

Tabelle 2

3. Hauptversuch. (Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Mäusen).

Maus Nr.	Kreuzottergift 1‰ in ccm subkut.	Alkohol 20% in ccm peroral	Vergiftungsverlauf und Dauer der Erholung	Zeit bis Erholung in Std.
1	0,05	0,2	Nach anfänglicher Unruhe, die ungefähr ¼ Stunde anhält, ruhig u. zusammengekauert. Nach 1¼ Std. wieder etwas unruhig, zeigt jedoch Freßlust.	16
2	0,05	0,2	Frißt und trinkt, macht Männchen und ist recht munter.	5
3	0,05	0,2	Keine Unruhe, nach 2 Std. etwa wird das Tier ein wenig unruhig, frißt jedoch.	16
4	0,05	0,2	Zeigt kaum eine Reaktion, ist vollkommen munter und frißt.	6
5	0,05	0,2	Ruhig, Gang ein wenig unsicher. Tier sitzt geduckt.	15
6	0,05	0,2 ccm Ringer peroral (Kontrollen ohne Alkohol.)	Tier zeigt außer etwas Unruhe keine Reaktion, ist munter und frißt.	2
7	0,05		Springt anfangs aufgeregt im Glase umher. Nach ½ Std. Freßlust.	16
8	0,05		Anfänglich leichte Unruhe, sitzt dann zusammengekauert.	16
9	0,05		Zeigt kaum eine Reaktion, ist sehr munter und frisch.	6
10	0,05		Zeigt noch nach 2 Std. große Unruhe. Erst nach Ablauf dieser Zeit besteht Freßlust.	29

Wie aus Tabelle 2 (s. Seite 10) hervorgeht, zeigte sich auch bei dieser Versuchsanordnung keine günstige Wirkung des Alkohols; vielmehr ließ sich im Vergiftungsverlauf und bezüglich der Erholung kein eindeutiger Unterschied zwischen den mit Alkohol behandelten Tieren und den Kontrollmäusen feststellen.

Das negative Ergebnis der Mäuseversuche mit Kreuzottergift und Alkohol ist zwar keineswegs ein Beweis gegen die günstige Wirkung des Alkohols bei Schlangenbiß überhaupt. Immerhin läßt sich dieses Ergebnis dahin deuten, daß eine günstige Wirkung von Alkohol nach Einspritzung von Schlangengift wenigstens bei Mäusen sehr unwahrscheinlich ist.

b) Versuche an Meerschweinchen.

Da meine Versuche an Mäusen völlig ergebnislos verlaufen waren, hielt ich es für angebracht, sie bei einer anderen Tierart zu wiederholen. Dabei zog ich dem Kaninchen das Meerschweinchen aus dem Grunde vor, weil es mit Rücksicht auf die Kostenfrage leichter zu Reihenverversuchen zu gebrauchen ist.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Mäuseversuchen, insbesondere wurde auch hier vor dem Hauptversuch die Dosis letalis minima von Kreuzottergift und die bestgeeignete Konzentration und Menge des peroral verabreichten Alkohols festgestellt. Von der verwendeten Kreuzottergiftlösung war 1,5 ccm subkutan die Dosis letalis minima für Meerschweinchen von 220—270 g Gewicht. Die günstigste Konzentration von Alkohol war 30%, die hiervon peroral zu gebende Menge wurde zu 2 ccm ermittelt.

4. Hauptversuch (siehe Tabelle 3, Seite 12)
(Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Meerschweinchen).

Aus der Tabelle 3 ergibt sich, daß von den mit Alkohol behandelten Meerschweinchen sich keines schneller von

Tabelle 3.

4. Hauptversuch. (Kreuzottergift subkutan und Alkohol peroral an Meerschweinchen).

Meerschweinchen Nr.	Kreuzottergiftlösung in ccm subkutan	Alkohol 30% in ccm peroral	Vergiftungsverlauf und Zeit bis zum Tode bezw. bis zur Erholung.	0 = erholt + = tot
1	1,0	2,0	Nach Injektion*) heftige Unruhe u. Schmerzäußerung. 10 Min. nach peroraler Verabreichung des Alkohols ist das Tier ruhig und frißt. Nach 5 Std. tot.	+
2	1,0	2,0	15 Min. nach Verabreichung des Alkohols hört anfängliche Unruhe u. Schmerzäußerung allmählich auf. Das Tier fängt an zu fressen. Nach 11 Std tot.	+
3	1,0	2,0	Nach Injektion*) heftige Schmerzen. Kurz nach peroraler Alkoholgabe Seitenlage und Schnappatmung. Anscheinend bei Injektion verletzt. (Alkohol in die Luftröhre geflossen?) Nach 3 Std. tot.	+
4	1,0	2,0	Nach Injektion*) heftige Schmerzäußerung, hört nach peroraler Verabreichung des Alkohols allmählich auf, Tier fängt an zu fressen. Nach 20 Std. erholt.	0
5	1,0	2,0	Kurze Zeit nach peroraler Verabreichung des Alkohols hört anfängliche Unruhe u. Schmerzäußerung allmählich auf. Freßlust vorhanden. Nach 20 Std. erholt.	0
6	1,0	2,0	Nach Inj.*) heftige Schmerzen, 15 Min. nach peroraler Gabe des Alkohols frißt das Tier. Nach 20 Std. erholt.	0
7	1,0	2 ccm Wasser peroral (Kontrollen ohne Alkohol)	Nach Injektion*) heftige Schmerzäußerung, die bis zu 2 Std. anhält. Nach etwa 20 Std. erholt.	0
8	1,0		„ „	0
9	1,0		„ „	0
10	1,0		„ „	0
11	1,0		„ „	0
12	1,0		Vergiftungsbild wie bei Nr. 7—11, Tier wurde aber nach 6 Std. tot vorgefunden.	+

*) Injektion = Einspritzung des Kreuzottergiftes.

der Vergiftung erholt hat als die Kontrolltiere, denen statt Alkohol 2 ccm Wasser mit der Schlundsonde zugeführt worden war. Von den mit Alkohol behandelten Tieren sind sogar 3 eingegangen, während von den Kontrolltieren nur ein einziges die Vergiftung nicht überstand. Allerdings ist von den 3 Todesfällen bei den Alkoholtieren einer mit Sicher-

heit auf einen Fehler bei der Zufuhr des Alkohols (Eindringen des Alkohols in die Luftröhre und die Lungen?) zurückzuführen; denn dieses Tier zeigte sofort nach der Alkoholzufuhr Seitenlage und Atemstörungen. Weiter geht aus der Tabelle hervor, daß alle Meerschweinchen nach der Einspritzung des Kreuzottergiftes heftige Schmerzäußerungen zeigten und mehrere Stunden wimmerten, daß aber nach Zufuhr des Alkohols die Schmerzäußerungen sehr schnell verschwanden, und die Tiere zweifellos munterer waren und blieben als die Kontrollen ohne Alkohol.

Es hatte somit auch bei den Meerschweinchenversuchen der Alkohol auf die Vergiftung an sich und die Zeit bis zur Erholung keinen Einfluß, dagegen hatte der Alkohol eine günstige symptomatische, schmerzlindernde Wirkung.

2. Versuche mit Kreuzottergift und Alkohol am überlebenden Meerschweinchenmagen.

Nach Untersuchungen von Alt[5]) wird das Schlangengift zum Teil vom Kreislauf in den Magen und Darm ausgeschieden. Diese Untersuchungen veranlaßten Mc. Crudden[6]), festzustellen, ob und in welchem Maße eine schnellere Ausscheidung parenteral zugeführter giftiger Stoffe in den Magen nach peroraler Zufuhr bestimmter Pharmaka erreicht werden könnte. Mc. Crudden fand dabei, daß unter der Einwirkung peroral gegebener Abkochungen von Radix Senegae und Cortex Quillajae (Saponindrogen!) und weiterhin von Alkohol das subkutan zugeführte Morphin in einem etwa 20% größeren Ausmaß als normalerweise in den Magen ausgeschieden wurde. Diese von Mc. Crudden gefundene Tatsache ist allerdings bisher für das Schlangengift noch nicht bewiesen worden. Würde nämlich eine vermehrte Ausscheidung von Schlangengift nach Schlangenbiß in den Magen unter dem Einfluß peroraler Gaben von Saponinstoffen, wie sie in den oben genannten Drogen enthalten

sind, und von Alkohol tatsächlich eintreten, so könnte damit nicht nur die von den Indianern Amerikas gerühmte Heilwirkung der dort „Klapperschlangenwurzel“ genannten Radix Senegae, sondern auch die bei vielen Völkern geübte Alkoholtherapie nach Schlangenbiß eine wissenschaftliche Stütze erhalten.

Daher erschien es mir sehr angebracht, experimentell die Beeinflussung der Schlangengiftausscheidung in den Magen unter Alkoholwirkung zu prüfen. Diese Frage durch Versuche am lebenden Tier zu entscheiden, erschien mir deswegen unmöglich, weil nach Einspritzung selbst übertödlicher Schlangengiftmengen mit Rücksicht auf die große Wirksamkeit des Schlangengiftes (Dosis letalis minima für die Maus nur etwa 0,005 g/kg, für das Meerschweinchen etwa 0,002 g/kg), wenn überhaupt, nur solch geringe Mengen in den Magen ausgeschieden würden, daß die Wiedergewinnung und der Nachweis des Schlangengiftes aus dem Mageninhalt praktisch undurchführbar gewesen wäre. Aus diesem Grunde beschränkte ich mich darauf, die Versuche am überlebend gehaltenen Meerschweinchenmagen durchzuführen.

Im einzelnen ging ich folgendermaßen vor:

Dem schonend (in schwacher Äthernarkose) getöteten Meerschweinchen entnahm ich den Magen, schnitt ihn an der kleinen Kurvatur auf, teilte ihn in zwei gleichgroße Stücke und spannte jedes Stück nach sorgfältigem Abspülen mit Tyrode über das eine Ende von Diffusionsröhren, die einen Durchmesser von etwa 1,75 cm und eine Länge von 11 cm hatten. Dabei lag die Außenfläche des Magenstückes (Serosa) nach außen, die Innenfläche (Mucosa) war dem Inneren der Diffusionsröhre zugewendet. Die Diffusionsröhren wurden in kleine Bechergläser eingetaucht, die mit 5 ccm einer 1‰-igen Lösung von Kreuzottergift in Warmblüterringer be-

schickt waren. In die eine Diffusionsröhre füllte ich 5 ccm Warmblüterringer, der 20% Alkohol (Gewichtsprozent) zugesetzt war. In die zweite Röhre gab ich 5 ccm Ringerlösung ohne Zusatz. Die Ausmaße der Zylinder und Bechergläser waren so gewählt, daß der Flüssigkeitsspiegel innerhalb und außerhalb gleich hoch war. Die Versuche wurden bei 37° und bei ständiger Sauerstoffdurchperlung sowohl der Außen- wie der Innenflüssigkeit über 6 Stunden durchgeführt. Nach Ablauf dieser Frist entnahm ich die Innen- und Außenflüssigkeiten, wobei ich durch Messung feststellen konnte, daß die Menge der Innen- und Außenflüssigkeit gleich geblieben war, was auch nicht anders zu erwarten war, weil der osmotische Druck beider Flüssigkeiten gleich und ein hydrostatisches Druckgefälle nicht vorhanden war. Sodann prüfte ich sowohl die Innen- als auch die Außenflüssigkeit durch Einspritzung an Mäusen auf ihren Gehalt an Kreuzottergift.

5. Hauptversuch.

(Diffusionsversuch am isolierten Meerschweinchenmagen: Kreuzottergift außen, Alkohol innen).

Darstellung des 5. Hauptversuches siehe Tabelle 4 auf S. 16.

Aus diesem Versuch ergibt sich, daß eine Diffusion von Schlangengift auch unter dem Einfluß von Alkohol nicht stattgefunden hat. Denn nach den Prüfungen an der Maus wirkte nach der Diffusion die vor dem Versuch als Dos. let. min. ermittelte Menge von 0,1 ccm Außenflüssigkeit noch tödlich, es war also die Giftkonzentration in der Außenflüssigkeit nach der 6-stündigen Diffusion auch im Alkoholversuch genau so groß wie zu Beginn des Versuches.

Tabelle 4

5. Haüptversuch. (Diffusionsversuch am isolierten Meerschweinchenmagen: Kreuzottergift außen, Alkohol innen.)

I. Alkoholversuch	a) Außenflüssigkeit: zu Beginn des Versuches 5 ccm Kreuzottergift 1 : 1000	i) Innenflüssigkeit: zu Beginn des Versuches 5 ccm Ringer mit 20% Alkohol
Nach 6 Stunden: Kreuzottergiftgehalt gemessen an der Giftigkeit für Mäuse (subkutan)	Tod durch 0,1 ccm	selbst 1,0 ccm ohne Wirkung
II. Kontrollversuch (ohne Alkohol)	a) Außenflüssigkeit: zu Beginn des Versuches 5 ccm Kreuzottergift 1 : 1000 (wie bei I a)	i) Innenflüssigkeit: zu Beginn des Versuches 5 ccm Ringer ohne Alkoholzusatz
Nach 6 Stunden: Kreuzottergiftgehalt gemessen an der Giftigkeit für Mäuse (subkutan)	Tod durch 0,1 ccm	selbst 1,0 ccm ohne Wirkung

Anmerkung: Die vor dem Vesuch ermittelte Dosis letalis minima für Mäuse betrug 0,1 ccm der Kreuzottergiftlösung 1 : 1000

3. **Versuche mit Saponinen** (Saponariasaponin, Digitonin) **und Alkohol an Cellophanmembranen, an der überlebenden Froschhaut und am überlebenden Meerschweinchenmagen.**

Da die mir zur Verfügung stehende Menge von Kreuzottergift nicht ausreichte, um die im vorigen Abschnitt beschriebenen Diffusionsversuche im größeren Umfange durchzuführen, wählte ich für die weiteren Diffusionsversuche Saponine. Dies schien mir auf Grund der Tatsache, daß pflanzliche Saponine und Schlangengifte sowohl in ihren

physikalisch-chemischen Eigenschaften als auch in ihrer pharmakologischen Wirkung große Verwandtschaft zeigen (Faust[7], Geßner[8]), erlaubt zu sein. Solche Versuche mit Saponinen hatten zudem den Vorteil, daß die starke hämolytische Wirkung der Saponine eine gute Nachweismöglichkeit bot.

Als Saponine wählte ich das gut wasserlösliche Saponariasaponin in Form des „Saponinum pur. albiss." von Merck und das Digitonin aus der Digitalis purpurea. Da Digitonin in Wasser nicht löslich ist, ging ich von einer 1%-igen alkoholischen Stammlösung aus, von der ich durch Verdünnen mit Ringer-II die entsprechenden Konzentrationen in wässriger Lösung herstellte. Da die Digitoninhämolyse noch durch Verdünnungen von 1:250000 (Kofler[9]) innerhalb 24 Stunden zustande kommt, und da deswegen nur niedrige Konzentrationen von Digitonin (höchstens 1:50000) benutzt wurden, blieb der Alkoholgehalt der Stammlösung ohne Bedeutung.

Bei den Versuchen ging ich ähnlich vor wie bei den in Abschnitt 2 beschriebenen Untersuchungen, nur verwendete ich hier, wo an Substanz nicht gespart zu werden brauchte, größere Diffusionsröhren und bemaß die Innen- und Außenflüssigkeit auf je 30 ccm. Außerdem setzte ich meistens eine Reihe von gleichen Versuchen an und ließ in den einzelnen Versuchen die Diffusion von 1—10 Stunden variieren. Nach Unterbrechung der Versuche stellte ich zunächst fest, ob sich das Volumen der Innen- und der Außenflüssigkeit geändert hatte, was aber aus den im vorigen Abschnitt angegebenen Gründen nicht der Fall war. Da alle Lösungen, auch die mit Alkoholzusatz, warmblüterisotonisch waren, war eine Veränderung des osmotischen Druckes der einzelnen Flüssigkeiten nach Beendigung der Versuche nicht zu befürchten, sodaß mit diesen Lösungen nach Zusatz von je 0,05 ccm defibriniertem Rinderblut zu je 5 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit im Wasserbad bei 37° C. die Hämolyseversuche ausgeführt werden konnten.

a) Versuche an Cellophanmembranen.

Cellophanmembranen, die wegen ihrer gleichmäßigen Beschaffenheit und bequemen Handhabung sonst sehr brauchbar sind, erwiesen sich für meine Versuche als völlig ungeeignet, weil sie innerhalb 10 Stunden Saponariasaponin und Digitonin nicht durchließen, jedenfalls nicht in Mengen, die im Hämolyseversuch noch zu erfassen gewesen wären (Saponariasaponin 1 : 30000, Digitonin 1 : 250000).

Alkohol, zu 5%*) der Innenflüssigkeit zugesetzt, hatte auf das Durchtreten der Saponine von der Außen- zur Innenflüssigkeit keinen Einfluß.

b) Versuche an der überlebenden Froschhaut.

In diesen Versuchen wurde die frisch abgezogene und mit Kaltblüterringerlösung sorgfältig abgespülte Froschhaut in ähnlicher Weise als Diffussionsmembran benutzt und überlebend gehalten, wie ich dies bei den Versuchen mit Kreuzottergift am Meerschweinchenmagen beschrieben habe. Nur wurden hier naturgemäß sämtliche Lösungen mit Kaltblüterringer**) angesetzt. Da aber nach Beendigung der Diffusionsversuche zum Nachweis der Saponine Rinderblut Verwendung finden mußte, machte ich die Lösungen nach Beendigung der Diffusion durch Zugabe von NaCl warmblüterisotonisch, um den Fehler der Hypotonie auszuschalten. Die Froschhant wurde auf die Diffusionsröhren derart aufgespannt, daß die Hautoberfläche der Innenflüssigkeit (Ringer mit bzw. ohne Alkohol), die Unterfläche der Außenflüssigkeit (Saponin in Ringer) zugewendet war. Der Versuch wurde, da es sich um Gewebe eines Kaltblüters handelte, bei Zimmertemperatur durchgeführt und zwar auch hier unter ständiger Sauerstoffdurchperlung der Innen- wie der Außenflüssigkeiten.

---

*) Höhere Konzentrationen wurden wegen der hämolytischen Wirkung des Alkohols selbst vermieden.

**) Zusammensetzung der Kaltblüterringerlösung: NaCl 6,25; $CaCl_2$ 0,25; KCl 0,25; Aqua dest. ad 1000,0

Auch diese Versuche blieben insofern völlig ergebnislos, als in der Innenflüssigkeit die Saponine durch ihre hämolytische Wirkung nicht nachweisbar waren. Allerdings wurde, wie aus der Tabelle 5, Seite 20, hervorgeht, nach Beendigung der Versuche der Hämolyseeintritt der Außenflüssigkeit mit zunehmender Dauer des Versuches verzögert. Da das Saponin in der Innenflüssigkeit nicht nachzuweisen war, so kann angenommen werden, daß es an den Membranen adsorbiert wurde, was bei der hohen Kapillaraktivität der Saponine durchaus verständlich wäre.

Aber selbst, wenn eine solche Adsorption der Saponine an der Froschhaut nicht stattfände, und man deshalb annehmen müßte, daß doch ein Teil des Saponins in einer durch den Hämolyseversuch nicht faßbaren Menge in die Innenflüssigkeit hineindiffundiert wäre, so würde das am Endergebnis dieser Versuche insofern nichts ändern, als die Ergebnisse mit und ohne Alkohol praktisch völlig übereinstimmten und damit eine Alkoholwirkung auszuschließen ist.

c) Versuche am überlebenden Meerschweinchenmagen.

Die Versuchsanordnuug war wie bei den Versuchen unter b). Alle Lösungen wurden mit Warmblütertyrode angesetzt, die Menge der Außen- und Innenflüssigkeit betrug stets 30 ccm. Um den Warmblütermagen, der in derselben Weise aufgebunden war wie unter 2, möglichst lange überlebend zu erhalten, arbeitete ich auch hier bei 37° C. und ständiger Sauerstoffversorgung sowohl der Innen- wie der Außenflüssigkeit. Die Saponine wurden in verschiedenen Konzentrationen stets der Außenflüssigkeit, der Alkohol (5%) immer der Innenflüssigkeit zugesetzt. Die Diffusionsdauer betrug gleichmäßig 6 Stunden. Eine Reihe verschiedener Versuche mit Saponariasaponin und insbesondere mit Digitonin ergaben, daß nach 6 Stunden die Saponinkonzentration in der Außenflüssigkeit gesunken war. So zeigte sich z. B., daß eine Digitoninlösung 1:80000, die zu Beginn

Tabelle 5

6. Hauptversuch. (Diffusionsversuche an der überlebenden Froschhaut mit Saponariasaponin und Alkohol)

Außen	Innen	Diffusionsdauer in Stunden	Außenflüssigkeit	Innenflüssigkeit
30 ccm Saponinlösung (1:10000)	30 ccm Ringer II		Hämolyse (Zahlen = Zeit in Minuten)	Hämolyse innerhalb 24 Stunden
„	„	6	+ 4	—
„	„	7	+ 4	—
„	„	8	+ 6	—
„	„	9	+ 6	—
„	„	10	+ 7	—
„	5% Alkohol in Ringer II	6	+ 5	—
„		7	+ 5	—
„	„	8	+ 6	—
„	„	9	+ 8	—
„	„	10	+ 9	—

+ = vollständige Hämolyse, — = keine Hämolyse.

Kontrolle mit Ringer II ergibt innerhalb 24 Stunden keine Hämolyse. Kontrolle mit 5% Alkohollösung in Ringer II ergibt innerhalb 24 Stunden keine Hämolyse. Kontrolle mit Saponinlösung 1:10000 ergibt Hämolyse in 3 Minuten.

innerhalb weniger Sekunden hämolysiert hatte, nach sechsstündigem Verbleiben im Diffusionsversuch so abgeschwächt war, daß jetzt die Hämolyse erst nach etwa 5 Stunden eintrat. Es mußte demnach Digitonin aus der Außenflüssigkeit verschwunden sein und entweder vollständig von der Magenwand adsorbiert worden sein, oder wenigstens zum Teil auch in die Innenflüssigkeit übergetreten sein. Daß das letztere der Fall war, zeigte sich daran, daß nach Ablauf des Versuches (6 Std.) die Innenflüssigkeit ebenfalls hämolysierte, allerdings erst nach 30 — 40 Stunden, was nach den mit

Digitonin angestellten Kontrollversuchen einer Konzentration von etwa 1:250000 entsprach. Danach wäre aus der Außenflüssigkeit eine nicht so unerhebliche Menge von Digitonin in die Innenflüssigkeit übergetreten. Dieser Übertritt von Saponinen aus der Außenflüssigkeit durch die Magenwand hindurch in die Innenflüssigkeit trat aber sowohl in Gegenwart von 5% Alkohol in der Innenflüssigkeit als auch bei den Kontrollen ohne Alkohol in dem gleichen Ausmaße ein. Der Alkohol hatte also auf den Übertritt des Saponins in meinen Versuchen am überlebenden Meerschweinchenmagen keinen Einfluß. Allerdings können gegen das Ergebnis dieser Versuche folgende zwei Einwände erhoben werden: 1. ist bekannt, daß der Alkohol in niedrigen, selbst nicht hämolysierenden Konzentrationen, also unter 10%, die hämolytische Saponinwirkung bis zu einem gewissen Grade zu hemmen vermag (Arrhenius[10]); 2. entspricht die von uns angewendete Konzentration des Alkohols (5%) in der Innenflüssigkeit nicht den Verhältnissen am Tier oder Menschen, bei denen der Alkohol in hoher Konzentration in den Magen gegeben werden soll, um eine günstige Wirkung gegen den Schlangenbiß zu erzielen. Beiden Einwänden begegnete ich dadurch, daß ich in den nun folgenden Versuchen der Innenflüssigkeit 20% Alkohol zugab und nach 6 Stunden **vor** Ausführung der Hämolyseversuche die Innen- und Außenflüssigkeit auf dem Wasserbade abdampfte und so den Alkohol restlos entfernte. Die Rückstände wurden dann mit der entsprechenden Menge Aqua dest. und unter Zuhilfenahme von Erwärmen wieder in Lösung gebracht und im Hämolyseversuch auf ihren Saponingehalt geprüft.

Diese Versuche führten zu demselben Ergebnis wie die vorausgegangenen Untersuchungen. Auch hier trat das Saponin (Digitonin) zwar in die Innenflüssigkeit über, aber einen Einfluß des Alkohols auf diesen Vorgang konnte ich nicht feststellen.

Zusammenfassend kann also zu den Versuchen mit Saponinen an Cellophanmembranen, an der überlebenden Froschhaut und am überlebenden Meerschweinchenmagen gesagt werden, daß bei der von mir gewählten Versuchsanordnung ein fördernder Einfluß des Alkohols auf den Übertritt des Saponariasaponins und des Digitonins von der Außen- in die Innenflüssigkeit nicht festzustellen war.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zum Ziel, im Tierexperiment die Frage zu entscheiden, ob dem Alkohol bei der Behandlung des Schlangenbisses eine günstige Wirkung zukommt. Die an Mäusen und Meerschweinchen mit subkutaner Zufuhr von Kreuzottergift und peroraler Verabreichung von Alkohol durchgeführten Untersuchungen zeigten, daß der Alkohol, was noch verständlich gewesen wäre, nicht nur keinen Einfluß auf die Vergiftung mit tödlichen Kreuzottergiftdosen hatte, sondern daß er auch nach untertödlichen Gaben, abgesehen von einer schmerzlindernden Wirkung, keinen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Vergiftung ausübte. Auch die Versuche, eine Förderung der Ausscheidung des Schlangengiftes in den Magen unter dem Einfluß von Alkohol nachzuweisen, verliefen ebenso wie ähnliche mit Saponinen durchgeführte Untersuchungen völlig ergebnislos. Diese zuletzt erwähnten Untersuchungen, insbesondere am überlebenden Meerschweinchenmagen, gestatten allerdings den schwerwiegenden Einwand, daß hierbei der Blutkreislauf und damit der für den Übertritt von Stoffen aus der Blutbahn in den Magen wesentlichste Faktor ausgeschaltet ist. Es müßten also trotz der auf Seite 14 angegebenen Schwierigkeiten Untersuchungen am ganzen Tier oder aber am überlebend gehaltenen und von seinen Gefäßen aus künstlich durchströmten Magen unternommen

werden, um die Frage des Übertritts des Schlangengiftes in den Magen unter der Alkoholwirkung endgültig zu entscheiden.

Selbst wenn man berücksichtigt, daß negativ verlaufenen Untersuchungen niemals eine solche Beweiskraft zukommt wie Versuchen mit positivem Ergebnis, so kann dennoch gesagt werden, daß meine tierexperimentellen Untersuchungen zu der Frage: „Alkohol und Schlangengift“ es sehr unwahrscheinlich machen, daß dem Alkohol bei der Behandlung des Schlangenbisses eine unmittelbar günstige Wirkung zukommt. Dagegen dürfte die auch im Meerschweinchenversuch erwiesene und sicher auch für den Menschen zutreffende symptomatische, schmerzlindernde und euphorisierende Wirkung des Alkohols vor allen Dingen in der Behandlung der Bisse solcher Schlangen von Bedeutung sein, deren Gift (hierhin gehört das Gift aller Viperiden und Crotaliden, also auch das unserer Kreuzotter) äußerst schmerzhafte Entzündungserscheinungen an der Bißstelle und ihrer weiteren Umgebung hervorruft. Will man aber den Alkohol hier ohne Schaden für den Vergifteten anwenden, so darf dies nur in kleineren oder mittleren Gaben geschehen, da von größeren Mengen ein schädlicher Einfluß zu erwarten ist, wie dies bereits auf Seite 5 erwähnt wurde.

Zu einer Zeit, als man die beste und sicherste Behandlung des Schlangenbisses, nämlich die Serumtherapie, noch nicht kannte, mochte die Alkoholanwendurg immerhin noch berechtigt sein, heute aber muß aus der Behandlung des Schlangenbisses der Alkohol entweder ganz verschwinden oder höchstens als schmerzlinderndes und euphorisierendes Symptomatikum, und nur in solchen Gaben gereicht werden, daß man dem „nil nocere“ unter allen Umständen gerecht wird.

IV. Zusammenfassung.

In den Versuchen an Mäusen, denen Kreuzottergift in eben tödlicher Dosis (Dos. let. min.) subkutan eingespritzt wurde, vermochte peroral zugeführter Alkohol die Tiere nicht zu retten.

Perorale Gaben von Alkohol hatten bei Mäusen und Meerschweinchen auch dann keine günstige Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung und auf die Erholung, wenn das Kreuzottergift in untertödlichen Dosen (z. B. 66% der Dos. let. min.) subkutan gegeben wurde.

Bei den Meerschweinchen übte der Alkohol eine sehr deutliche schmerzlindernde Wirkung aus, die sich darin zeigte, daß die sonst stundenlang wimmernden Tiere kurz nach der Alkoholzufuhr ruhig wurden und auch auf Berührung der sonst sehr empfindlichen Injektionsstelle und deren Umgebung nicht reagierten.

In Diffusionsversuchen am isolierten, überlebend erhaltenen Meerschweinchenmagen konnte unter dem Einfluß von Alkohol ebenso wie ohne Alkohol ein Übertreten von Schlangengift in das Mageninnere nicht nachgewiesen werden.

In Diffusionsversuchen mit Saponinen (Saponariasaponin und Digitonin) konnte an Cellophanmembranen und an der isolierten, überlebenden Froschhaut ein Übertreten von Saponinen in die Innenflüssigkeit nicht nachgewiesen werden, wobei es gleichgültig war, ob sich in der Innenflüssigkeit Alkohol befand oder nicht.

Am isolierten, überlebenden Meerschweinchenmagen konnte zwar ein Übertreten von Saponinen in der Richtung von außen nach innen festgestellt werden, auf diesen Vor-

gang war aber die Gegenwart von Alkohol in der Innenflüssigkeit (bis 20%) ohne jeden Einfluß.

Die vorliegenden Untersuchungen sind zwar kein eindeutiger Beweis gegen die günstige Wirkung des Alkohols bei Vergiftung durch Schlangenbiß überhaupt. Sie machen aber, abgesehen von der symptomatischen, schmerzlindernden Wirkung, die Annahme einer Heilwirkung des Alkohols bei Schlangenbiß sehr unwahrscheinlich.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. med. Otto Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen, für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche und für die Übernahme des Referates meinen aufrichtigen Dank aus. Ferner danke ich dem Direktor des Institutes, Herrn Prof. Dr. med. Max Baur, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und für die Übernahme des Korreferates.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Teil einer Reihe von Untersuchungen über tierische Gifte dar, die von Herrn Prof. Geßner mit Hilfe von Mitteln des Universitätsbundes Marburg e. V. durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis.

1) **Clemm:** „Weingeist als Schutzmittel gegen giftige Eiweißkörper" Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. **93,** S. 295—301, (1903).

2) **Aron, Mitchell u. Reichert,** referiert von **Holitscher,** Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. **18,** S. 826, (1908).

3) **Jock:** „Kreuzotterbiß". D. M. W. 1930 S. 635.

4) **Pharmacopoea Helvetica, Editio IV,** referiert von **Rost,** D.M.W. 1930, S. 187.

5) **Alt:** „Untersuchungen über die Ausscheidung des Schlangengiftes durch den Magen". M. M. W. 1892, Nr. 41.

6) **Mc. Crudden:** „Über die Ausscheidung des Morphins unter dem Einfluß den Darm lokal reizender Mittel". Arch f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. **62,** S. 374—379, (1910).

7) **Faust:** „Tierische Gifte". Heffters Hdb. d. exp. Pharmakol., 1924, Bd. II_2, S. 1787.

8) **Geßner:** „Über das Gift der Ringelnatter", 1. u. 2. Mitteilung, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. **130,** S. 374, (1928), und Bd. **151,** S. 22, (1930).

9) **Kofler:** „Die Saponine". Wien 1927 bei Julius Springer. S. 123—147.

10) **Arrhenius:** Meddelanden f. h. Vetenkasakademiens Nobel-institut. 1, Nr. 10 (1908), cit. bei **Kofler** (s. Nr. 9).

Lebenslauf.

Am 4. Juni 1909 wurde ich, Walter Krug, arischer Abstammung und evangelischen Bekenntnisses, als Sohn des Apothekers Ludwig Krug und seiner Ehefrau Luise, geb. George, in Borgentreich, Kreis Warburg, geboren. Nach dreijährigem Besuch einer Vorschule in Kassel kam ich nach Hanau an die „Hohe Landesschule", die ich bis Ostern 1928 besuchte. Im Frühjahr 1929 legte ich am staatlichen Gymnasium in Büdingen in Oberhessen die Reifeprüfung ab. Ostern 1929 begann ich das Studium der Medizin in Marburg und bestand die ärztliche Vorprüfung Ostern 1932. Danach besuchte ich die Universitäten Wien im Sommersemester 1932 und München im Wintersemester 1932/33. Hierauf kam ich wieder nach Marburg zurück und bestand im Wintersemester 1934/35 die ärztliche Prüfung. Als Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut war ich von Anfang Februar bis Mitte Juni 1935 mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: (vorklinisch) Alverdes, Claussen, Dittler, Göppert, Jacobshagen, Kutscher, Meerwein, Nauck, Strecker.
(klinisch) Baur, Boeminghaus, Eimer, Freudenberg, Geßner, Grüter, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Mauz, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

In München: Borst, Döderlein, Kißkalt, Marcherani, Merkel, Passow, Wessely, v. Zumbusch.

In Wien: Demel, Hamburger, Jagic, Sternberg, Weibel.